

Sample size for pilot study

The pilot study is a feasibility study and needs no sample size calculation. The target sample size is 200. We will perform no statistical analyses at the end of the pilot study, whose participants will therefore be included in the main study unless there is a major change in the study protocol.

Statistical analyses

Primary analyses

For Step I, we will compare the sertraline 50 mg/d arm and the sertraline 100 mg/d arm at an individual level. We will test whether the changes in PHQ9 scores at week 1 through week 3 are statistically significantly different between the two arms. Because Step II employs cluster randomization, we will have to take into consideration intra-class correlation coefficients.

For Step II, we will test whether the changes in PHQ9 scores at week 4 through week 9 are statistically significantly different among the sertraline continuation arm, the mirtazapine augmentation arm and the mirtazapine switch arm. The null hypothesis that the changes are not different among the treatment arms will be tested by examining treatment effect parameters in the repeated measures analyses of all the eligible subjects in the ITT analysis. We will use mixed effects model taking into consideration the Step I randomization and Step II randomization factors. We will examine interaction effect of Step I randomization. The test will be double-sided. The alpha error is set at 0.05 and statistical power at 0.80. The model will be adjusted for the stratification factors and for the predicted risk factors. We will impute the missing data and carry out sensitivity analyses as necessary.

Secondary analyses

We will perform secondary analyses to supplement our primary analyses and to obtain more elaborate understanding of our clinical questions. The secondary analyses will use models similar to those of the primary analyses. We will calculate relative risks and their 95% confidence intervals for differences in proportions. We will calculate hazard ratios and their 95% confidence intervals for differences in treatment continuation.

Details of the statistical analyses will be laid down in the “Statistical Analysis Protocol”, which will be prepared by the statistician in the Steering Committee by the time the analyses will be undertaken.

Interim analyses

We will not perform interim analyses to examine the study hypotheses for two reasons. First, we are not expecting a huge effect size for the planned comparisons and second, it is theoretically likely that trials stopped early for benefit may overestimate the true effect size.

However, we will examine the following aspects in order to ascertain the feasibility of the study without revealing the treatment allocation.

- 1) Number of entered subjects per trial site to calculate the number of trial sites and the time necessary to complete the intended study
- 2) The intra-cluster correlation coefficient will be calculated in order to make sure that it is not very different from the one assumed in this protocol. We will re-calculate the sample size if necessary.

The analyses for the pilot study will be given in detail in the “Statistical Analysis Protocol.”

ETHICAL ASPECTS

Adherence to the study protocol and study manual

All the researchers participating in this trial will place the participants’ safety and human rights above everything else and will adhere by the study protocol and the study manual so long as they do not undermine their safety and human rights.

Regulations to be adhered to

All the researchers participating in this trial will abide by the Declaration of Helsinki and its amendments as well as the Ethics Guideline for Clinical Research (2008 revision, Ministry of Health, Labour and Welfare).

Procedures for informed consent

Before entry into the trial, the trial physician must explain the following items using the written materials and make sure that the participant has understood the contents of the trial well. Written informed consent will only then be obtained from the participant.

- 1) About clinical trials
- 2) Objectives of the trial
- 3) Name and position of the principal trial physician and names of the participating trial physicians
- 4) Procedures and duration of the trial and what happens after the trial is over
- 5) Advantages to be expected and disadvantages to be anticipated
- 6) Other available treatment options
- 7) The participant can withdraw consent and stop participating in the trial at any time
- 8) There is no disadvantage if the subject does not participate in the trial or stops participating in the trial.
- 9) Medical records that are related to this trial will be seen by study personnel of this trial
- 10) Privacy will be maintained and protected
- 11) Contact address and method when the participant wants more information about the clinical trial or when he/she feels unwell
- 12) Compensation insurance for any health hazards
- 13) Fundings for this trial
- 14) Others

Protection of privacy

All the researchers and outsourcers of this trial must strictly protect personal information of the participants in adherence with the Ethics Guideline for Clinical Research and the Private Information Protection Law.

Each trial site, each regional centre and the national centre will collect information in anonymized and linkable format. The data centre will not deal with personal information of the participants. The linking information for the participants is strictly managed at each trial site or at the national centre without being computerized, i.e. in paper format.

At week 3, week 9 and week 25, the central rater will administer PHQ9 and FIBSER by telephone while being blind to the participant's allocated treatment. The central CRC will arrange this blinded telephone call by obtaining the participant's name and telephone number from each clinic every time. The central CRC will not keep this privacy information at the national centre office.

Approval by the IRB

This study has been approved by the Institutional Review Board of Nagoya City University Hospital. Each trial site will seek approval of the same protocol if it has its own IRB. If there is no IRB, the trial site will commission its approval to the IRB at Nagoya City University Hospital or at Kochi Medical School Hospital.

COMPENSATION INSURANCE

All the protocol interventions in the current trial are within the approved dosage and administration in Japan. However, because the trial involves random allocation, we will contract a private health insurance to compensate for health hazards that have arisen due to this trial. The contract will be between Nagoya City University and Tokio Marine and Nichido Fire Insurance Company. This insurance will cover only death or grade 1 impairment or grade 2 impairment whose causal relationship with the trial cannot be negated. Grades 3-14 impairments will not be covered by this

insurance but will be covered by the National Health Insurance, which therefore can incur some copayment. Because all the protocol interventions are within the approved dosage and administration, any health hazards may be object of the National Rescue Scheme for Side Effects. If there is any negligence on the part of the physician, it may be covered with the doctors' liability insurance.

STUDY ORGANIZATION

Steering Committee

The Steering Committee will hold online or offline meetings at least every two months.

Principal investigator:

Toshiaki A. Furukawa, MD, PhD (Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Department of Psychiatry and Cognitive-Behavioral Medicine; Kyoto University School of Public Health, Department of Health Promotion and Behavioral Medicine)

Co-principal investigators:

Tatsuo Akechi, MD, PhD, Norio Watanabe, MD, PhD (Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Department of Psychiatry and Cognitive-Behavioral Medicine)

Shinji Shimodera, MD, PhD (Kochi University Department of Neuropsychiatry)

Mitsuhiko Yamada, MD, PhD, Masatoshi Inagaki, MD, PhD (National Centre for Neurology and Psychiatry, Institute of Mental Health)

Biostatistician:

Naohiro Yonemoto, MSc (National Centre for Neurology and Psychiatry, Translational Medical Centre)

Data and Safety Monitoring Board: DSMB

DSMB will consist of 4-6 professionals in clinical trials and in psychiatry, who are not involved in this trial. The purpose of DSMB is to check the monitoring reports prepared by the data centre and make recommendations, where necessary, to the principal investigator.

Research organization

Figure 2 shows the organizational structure for the pilot study.

Data centre

The data centre will be in charge of collecting and managing information independently from the researchers. The data centre will handle participant registration and allocation, monitor data entry, manage quality assurance of data, manage quality control of data, prepare monitoring reports, and prepare datasets for statistical analyses.

The data centre will make monitoring reports on the progress of recruitment, progress of data collection and adverse events to the Steering Committee and DSMB.

The data centre will be entrusted a contract research organization to be chosen by public tender bidding.

National centre and Regional centres

The national centre office will be located within Department of Health Promotion and Behavioral Medicine, Kyoto University School of Public Health. It will have a central rater, a CRC and a secretary. There will be regional centres at Nagoya City University and Kochi University. There will be site CRCs who will make weekly visits to participating trial sites to assist informed consent procedures and to monitor and enter clinical data.

DISCUSSION

The SUN(^_^)D is an assessor-blinded, parallel-group, multi-centre randomised controlled trial sequentially comparing active treatment options and combinations currently approved for treatment of depression in Japan.

The prominent characteristics of the SUN(^_^) D include the following.

First, the treatment arms in this trial are based on true clinical uncertainty, because all of them are treatment options currently approved by the regulatory bodies in Japan. In other words, they represent treatment alternatives from which both clinicians and their patients have difficulties choosing at the present moment.

Second, the clinical questions to be examined in this trial pertain to urgent and critical decision points for which the world psychiatric and psychopharmacological research community has hitherto failed to provide guidance or answer to.

Third, the trial will take place mostly in front-line psychiatric facilities such as private practices and departments of psychiatry of general hospitals from all over Japan, where many if not most of the patients with major depression receive their initial treatment. Because Japan does not have the primary care system as represented by the general practitioners in UK, these are the primary care mental health services in Japan and the current trial is thus expected to have maximum external validity with respect to initial treatment of major depression in Japan.

Fourth, several important measures are built in to ensure good internal validity for this pragmatic trial, such as central randomization, blind assessment of symptoms and side effects via telephone and adherence to true intention-to-treat principle through differentiation of discontinuation of protocol treatments and withdrawal from study. Whether we can achieve the last point will depend on whether we can follow up and assess all the patients even when they stop or deviate from the assigned treatments.

As discussed in the Introduction, major depression represents the greatest non-fatal burden of disease for the humankind, with commensurate rise in spending on the antidepressants world-wide. We maintain that this must be accompanied by commensurate increase in evidence base to guide their wise clinical administration. For example, the total annual sales of antidepressants amount to 120 billion yen (1.3 billion US dollars), and we would like to advocate that at least 0.1% of this sum be spent on public-domain pragmatic research of their use for mood and anxiety disorders. Many urgent and critical clinical questions can be answered with this research funds only if the research can be simple and pragmatic enough. We hope that SUN(^_^)D can be a template for such future clinical trials, and that it ultimately can provide good evidence to improve the treatment guidelines for depression in the world.

Competing interests

TAF has received speaking fees and/or research funds from Astellas, Dainippon-Sumitomo, GlaxoSmithKline, Janssen, Lilly, Meiji, Otsuka, Pfizer and Shering-Plough. TA has received speaking fees and/or research funds from Astellas, Astra-Zeneca, Bristol-Meyers-Squib, Daiichi-Sankyo, Dainippon-Sumitomo, Eisai, GlaxoSmithKline, Janssen, Kyowa-Hakko-Kirin, Lilly, , Meiji, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Shionogi and Yakult. NW has received speaking fees and/or research funds from Dainippon-Sumitomo, GlaxoSmithKline, Lilly, Otsuka, Pfizer, Asahi-Kasei and Shering-Plough. SS has received speaking fees and/or research funds from Astellas, Dainippon-Sumitomo, GlaxoSmithKline, Janssen, Lilly, Otsuka, Pfizer, Shering-Plough, Shionogi and Yoshitomi. MY and NY have no conflicts of interest to declare. MI has received a speaking fee from Lilly. KM has received speaking fees from Astellas, Dainippon-Sumitomo, GlaxoSmithKline, Janssen, Lilly, Meiji, Otsuka, Pfizer and Shering-Plough.

Authors' contributions

TAF conceived the study, TAF, MY, MI and NY prepared the original manuscript. TAF, TA, SS, MY, KM, NW, MI and NY participated in the refinement of the protocol. NY is the trial statistician. All authors critically reviewed and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements

This study is supported by the Grant-in-Aid by the Ministry of Health, Labour and Welfare.

REFERENCES

1. WHO: **The global burden of disease: 2004 update.** http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html; 2008.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS: **The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R).** *JAMA* 2003, **289**(23):3095-3105.
3. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I *et al*: **Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project.** *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004(420):21-27.
4. Kawakami N, Ono Y, Nakane Y, Nakamura Y, Tachimori H, Iwata N, Uda H, Nakane H, Watanabe M, Naganuma Y *et al*: **Twelve-month prevalence, severity, and treatment of common mental disorders in communities in Japan: The World Mental Health Japan 2002-2004 Survey.** In *World Mental Health Survey: Global Perspectives on the Epidemiology of Mental Disorders*. Edited by Kessler RC, Ustun TB. New York: Cambridge University Press; 2008:474-485.
5. Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P, Andersson G: **Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies.** *J Clin Psychiatry* 2008, **69**(11):1675-1685; quiz 1839-1641.
6. Ciuna A, Andretta M, Corbari L, Levi D, Mirandola M, Sorio A, Barbui C: **Are we going to increase the use of antidepressants up to that of benzodiazepines?** *Eur J Clin Pharmacol* 2004, **60**(9):629-634.
7. American Psychiatric Association: **Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision).** American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000, **157**(4 Suppl):1-45.
8. **Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders.** *Can J Psychiatry* 2001, **46** Suppl 1:5S-90S.
9. NICE: *Depression: the treatment and management of depression in adults (partial update of NICE clinical guideline 23)*. London: National Institute for Clinical Excellence; 2009.
10. Motohashi N (Ed.): *Pharmacotherapy Algorithms for Mood Disorders*. Tokyo: Jihou; 2003.
11. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK: **Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians.** *Ann Intern Med* 2008, **149**(10):725-733.
12. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, Deveaugh-Geiss A, Krebs EE, Moore CG, Morgan L, Lohr KN: **Comparative Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants: Background Paper for the American College of Physicians.** *Ann Intern Med* 2008, **149**(10):734-750.
13. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H *et al*: **Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis.** *Lancet* 2009, **373**:746-758.
14. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ *et al*: **Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice.** *Am J Psychiatry* 2006, **163**(1):28-40.
15. Hirschfeld RM, Montgomery SA, Aguglia E, Amore M, Delgado PL, Gastpar M, Hawley C, Kasper S, Linden M, Massana J *et al*: **Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options.** *J Clin Psychiatry* 2002, **63**(9):826-837.
16. Corruble E, Guelfi JD: **Does increasing dose improve efficacy in patients with poor antidepressant response: a review.** *Acta Psychiatr Scand* 2000, **101**(5):343-348.
17. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M: **Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review.** *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005, **255**(6):387-400.

18. Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH: **Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review.** *Br J Psychiatry* 2006, **189**:309-316.
19. Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C, Geddes JR: **Long-term treatment of depression with antidepressants: A systematic narrative review.** *Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne de Psychiatrie* 2007, **52**(9):545-552.
20. Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH: **Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review.** *J Clin Psychiatry* 2006, **67**(12):1836-1855.
21. Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ: **Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone.** *Acta Psychiatr Scand* 2001, **103**(1):66-72.
22. Crossley NA, Bauer M: **Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials.** *J Clin Psychiatry* 2007, **68**(6):935-940.
23. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD: **Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis.** *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53**(9):842-848.
24. Nelson JC, Papakostas GI: **Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials.** *Am J Psychiatry* 2009, **166**(9):980-991.
25. Licht RW, Qvitzau S: **Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation.** *Psychopharmacology (Berl)* 2002, **161**(2):143-151.
26. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH: **A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine.** *Biol Psychiatry* 2002, **51**(2):183-188.
27. Whale R, Terao T, Cowen P, Freemantle N, Geddes J: **Pindolol augmentation of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depressive disorder: a systematic review.** *J Psychopharmacol* 2008.
28. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF *et al*: **Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression.** *N Engl J Med* 2006, **354**(12):1231-1242.
29. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, Ritz L, Nierenberg AA, Lebowitz BD, Biggs MM *et al*: **Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression.** *N Engl J Med* 2006, **354**(12):1243-1252.
30. Papakostas GI, Charles D, Fava M: **Are typical starting doses of the selective serotonin reuptake inhibitors sub-optimal? A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies in major depressive disorder.** *World J Biol Psychiatry* 2007:1-8.
31. **Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision).** American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000, **157**(4 Suppl):1-45.
32. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C: **Sertraline versus other antidepressive agents for depression.** *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD006117.
33. Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hebert C, Bergeron R: **Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study.** *Am J Psychiatry* 2010, **167**(3):281-288.
34. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM: **Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review.** *Lancet* 2003, **361**(9358):653-661.
35. Fujita A, Azuma H, Kitamura T, Takahasi K, Akechi T, Furukawa TA: **Adequacy of continuation and maintenance treatments for major depression in Japan.** *Journal of Psychopharmacology* 2008, **22**(2):153-156.

36. Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, Hammad TA, Temple R, Rochester G: **Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration.** *BMJ* 2009, **339**:b2880.
37. Bruce ML, Ten Have TR, Reynolds CF, 3rd, Katz, II, Schulberg HC, Mulsant BH, Brown GK, McAvay GJ, Pearson JL, Alexopoulos GS: **Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2004, **291**(9):1081-1091.
38. Wells KB, Sherbourne C, Schoenbaum M, Duan N, Meredith L, Unutzer J, Miranda J, Carney MF, Rubenstein LV: **Impact of disseminating quality improvement programs for depression in managed primary care: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2000, **283**(2):212-220.
39. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB: **Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire.** *JAMA* 1999, **282**(18):1737-1744.
40. Pinto-Meza A, Serrano-Blanco A, Penarrubia MT, Blanco E, Haro JM: **Assessing depression in primary care with the PHQ-9: can it be carried out over the telephone?** *J Gen Intern Med* 2005, **20**(8):738-742.
41. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB: **The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure.** *J Gen Intern Med* 2001, **16**(9):606-613.
42. Lowe B, Unutzer J, Callahan CM, Perkins AJ, Kroenke K: **Monitoring depression treatment outcomes with the Patient Health Questionnaire-9.** *Med Care* 2004, **42**(12):1194-1201.
43. Muramatsu K, Miyaoka H, Kamijima K, Muramatsu Y, Yoshida M, Otsubo T, Gejyo F: **The patient health questionnaire, Japanese version: validity according to the mini-international neuropsychiatric interview-plus.** *Psychol Rep* 2007, **101**(3 Pt 1):952-960.
44. Beck AT, Steer RA, Garbin MG: **Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation.** *Clinical Psychology Review* 1988, **8**:77-100.
45. Beck AT, Steer RA, Brown GK: *BDI-II: Beck Depression Inventory, Second Edition, Manual.* San Antonio: The Psychological Corporation; 1996.
46. Hiroe T, Kojima M, Yamamoto I, Nojima S, Kinoshita Y, Hashimoto N, Watanabe N, Maeda T, Furukawa TA: **Gradations of clinical severity and sensitivity to change assessed with the Beck Depression Inventory-II in Japanese patients with depression.** *Psychiatry Res* 2005, **135**(3):229-235.
47. Steer RA, Brown GK, Beck AT, Sanderson WC: **Mean Beck Depression Inventory-II scores by severity of major depressive episode.** *Psychol Rep* 2001, **88**(3 Pt 2):1075-1076.
48. Posner K, Oquendo MA, Gould M, Stanley B, Davies M: **Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants.** *Am J Psychiatry* 2007, **164**(7):1035-1043.
49. Kroenke K, Bair MJ, Damush TM, Wu J, Hoke S, Sutherland J, Tu W: **Optimized antidepressant therapy and pain self-management in primary care patients with depression and musculoskeletal pain: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2009, **301**(20):2099-2110.
50. Perini S, Titov N, Andrews G: **Clinician-assisted Internet-based treatment is effective for depression: randomized controlled trial.** *Aust N Z J Psychiatry* 2009, **43**(6):571-578.
51. Dobscha SK, Corson K, Perrin NA, Hanson GC, Leibowitz RQ, Doak MN, Dickinson KC, Sullivan MD, Gerrity MS: **Collaborative care for chronic pain in primary care: a cluster randomized trial.** *JAMA* 2009, **301**(12):1242-1252.
52. Cohen J: *Statistical Power Analysis in the Behavioral Sciences.* Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1988.
53. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R: **Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy.** *New England Journal of Medicine* 2008, **358**:252-260.
54. Furukawa TA, Watanabe N, Omori IM, Montori VM, Guyatt GH: **Association between unreported outcomes and effect size estimates in Cochrane meta-analyses.** *JAMA* 2007, **297**(5):468-470.
55. Furukawa TA: **From effect size into number needed to treat.** *Lancet* 1999, **353**(9165):1680.

Figure 1. Flow diagram of the trial

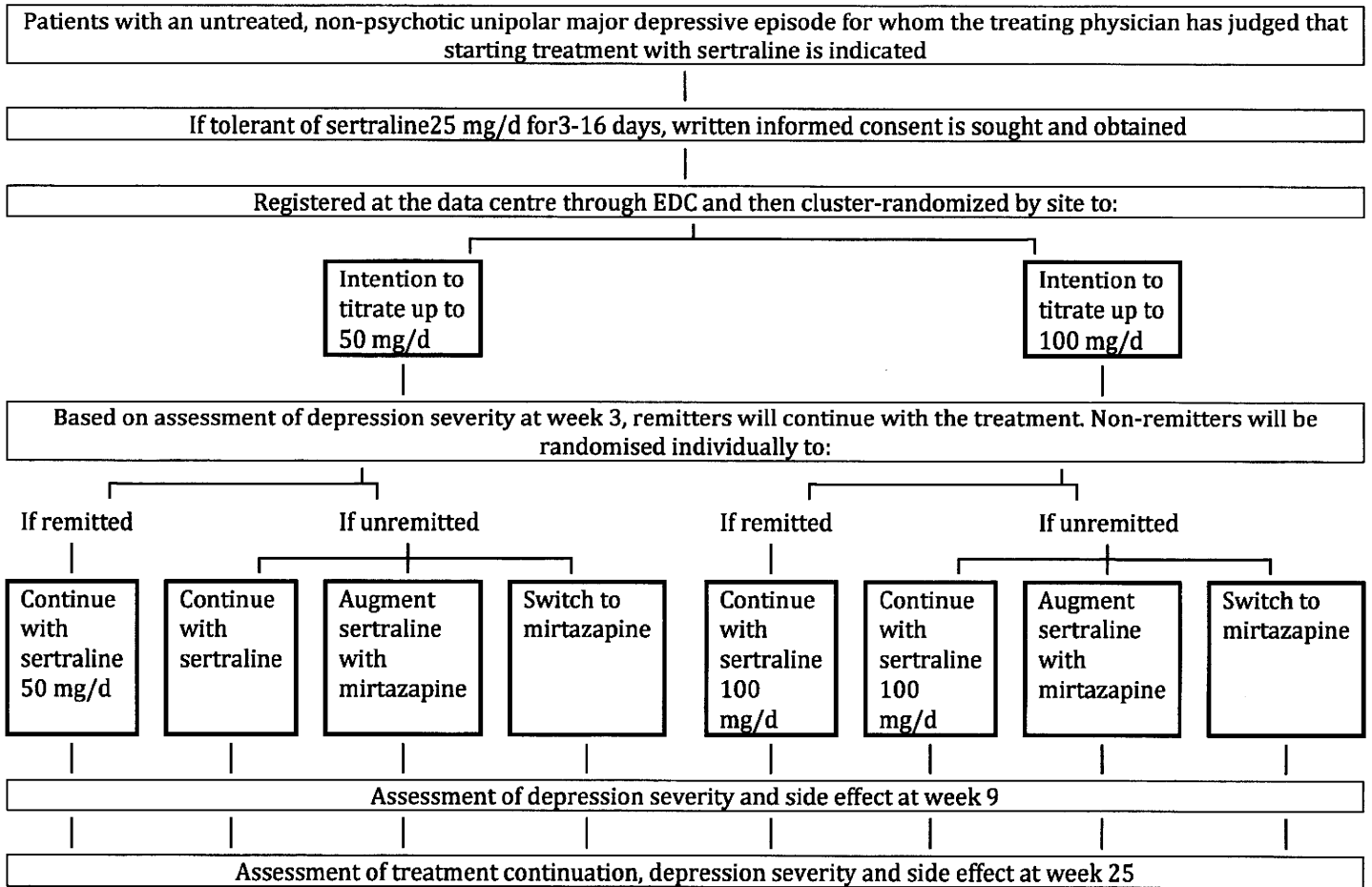


Figure 2. Organizational structure for the pilot study

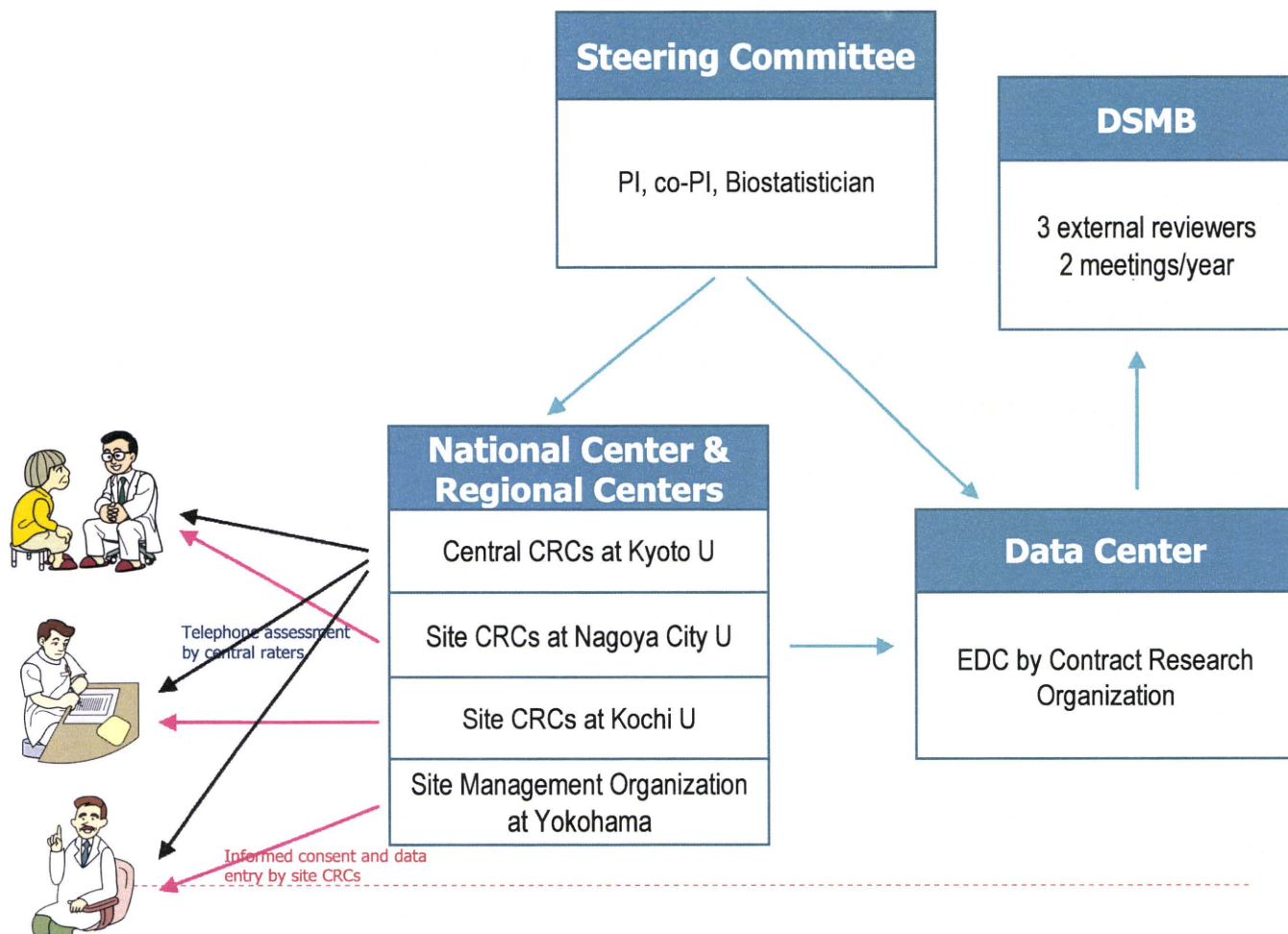


Table. Schedule of the planned assessments for Steps I, II and III

		Step I					Step II					Step III				
		Week 1	(Week 2)	Week 3	(Week 4)	Week 5	(Week 6)	Week 8	(Week 8)	Week 9	Week 13	Week 17	Week 21	Week 25		
Treating physician	BDI2	●	○	●	○	●	○	●	○	●	●	●	●	●		
	Diagnosis	●														
	Age	●														
	History of treatment	●														
	Others	●														
	Site CRC	Informed consent	● Can be performed directly by treating physician or central CRC.													
	Treatment received	●	○	●	○	●	○	●	○	●	●	●	●	●		
Central CRC	PHQ9	●		●						●				●		
	FIBSER	●		●						●				●		
	Randomisation			● Ascertained via web and then faxed to treating physician												

●: Required.

○: Optional and provided only if the patient makes the visit at that time point.

京都大学大学院医学研究科 健康増進・行動学分野

SUN@D 主任研究者

古川 壽亮 殿

誓約書

私は、「大うつ病に対する新規抗うつ剤の最適使用戦略を確立するための大規模無作為割り付け比較試験(略称 SUN@D)」の臨床研究コーディネーター(CRC)また秘書(事務担当)として勤務するにあたり、以下の事項を厳守することを、ここにお誓い致します。

記

- 1 職務上知り得た患者さんの個人情報、を、正当な事由なく第三者に漏らさないこと。
- 2 私が辞職した後も、勤務中と同様に、職務上知り得た患者さんの個人情報、を、正当な事由なく第三者に漏らさないこと。
- 3 個人情報の取り扱いには細心の注意を払い、ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年厚生労働省告示第415号)に従うこと。

20__年__月__日

住所 _____

氏名 _____ 印

以上

SUN☺D 参加施設情報調査票

この度は「大うつ病に対する新規抗うつ剤の最適使用戦略を確立するための大規模無作為割り付け比較試験」(愛称 SUN☺D)にご協力をいただきまして、まことに有り難うございます。私たちの日々の臨床を、そして世界の診療ガイドラインを書き換えるポテンシャルのある研究だと信じております。先生方のご協力を深く深く感謝します。

さて、今後ご連絡を取るために以下の情報にご記入いただき、FAXにて2010年10月15日までにご返送いただけますでしょうか。返送先は、

名古屋および横浜の先生 ⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒ 名古屋市立大学病院精神科 渡辺宛 052-852-0837
 高知の先生 ⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒ 高知大学病院精神神経科 下寺宛 088-880-2360

よろしくお願ひ申し上げます。

2010年10月5日
 京都大学大学院医学研究科 健康増進・行動学分野
 古川壽亮 拝

施設名	
住所	〒
参加医師のお名前	試験責任医師： _____ 試験分担医師： _____
アクセス	公共交通機関を使った場合の最寄り駅は： _____ そこから貴院まで徒歩 _____ 分
診療時間	休診日：
電話	
FAX	
Email	
緊急連絡方法	(大変失礼ですが、先生の個人携帯をお願いできますでしょうか。やはり患者さんあつてのことですので、ひょっとしてどうしてもご連絡を取る必要が生じることがあるかもしれないからです)
連絡可能時間	うち、連絡が取りやすいのは(ご希望の時間をご指定ください)：

SUN©D 施設登録・割り付け・脱落手順書

2010.08.17

本手順書は、症例登録を行う臨床試験参加施設の登録、割付け、脱落中止について記載する。

1. 施設の登録

施設登録は、研究プロトコル 6 に従う。

6. 試験への参加方法とその手続き

6.1. 臨床試験参加施設の基準

参加施設は以下の要件を満たすこととする

- 1) 精神科または心療内科を標榜している
- 2) 試験責任医師および試験分担医師の全員が研究プロトコルを理解した上で(例えば、ファーストラインは 50mg 群または 100mg 群にクラスター割り付けされることを理解し)協力を表明している

注記

1. 地域センターの CRC が訪問可能(片道約 1 時間以内)で
2. 予め 2 週間初診スクリーニング用紙に記入し、大うつ病の初診患者が年間 100 人以上と見込まれる
3. CRC が同意説明、あるいは、電話による中央評価に使用できる部屋がある

という施設には、地域センターの CRC を派遣する。参加施設では、可能ならば、臨床試験外来を特定曜日に設け、あるいは曜日ごとに試験担当医師を配置し、臨床試験参加者の便宜を図る。

6.2. 施設の参加の手順

複数の地域センターを設け、その回りに 4-5 軒単位で協力施設(精神科クリニック、総合病院精神科、単科精神科病院)を募る。

臨床研究審査委員会(IRB)がある医療機関では、自施設の委員会での承認後、承認文書のコピーを各施設の臨床試験責任医師が研究事務局に FAX する。研究事務局は承認文書を確認後、各施設の責任医師へ審査結果をメールで連絡する。委員会承認文書の FAX 送付先は、

古川壽亮

京都大学大学院医学研究科健康増進・行動学分野 075-753-4452

臨床研究審査委員会を持たない医療機関は、臨床研究の指針に則り、名古屋市立大学病院 IRB または高知大学医学部倫理委員会に委任状を送付し、一括して審査を受ける。なお、古川の京都大学異動後、京都大学医学

部附属病院治験審査委員会の審査も受ける。

試験開始に先立ち、試験参加医師は合同または施設ごとに開催するスタートアップミーティングに参加する。地域センターの共同主任研究者および CRC はサイトビジットをして開始準備状況を確認し、EDC システム・電話評価などのリハーサルを行う。

2. 施設の割付け

Step I は、セルトラリン初期投与量 50mg/日を目指す群と 100mg/日を目指す群での比較を行う。この比較のため、施設ごとでの割付けを行う。

研究プロトコル 8.3 の記載に従う。

治療への割り付け

Step I では、適格性のある対象者をセルトラリン 50 mg 群と 100 mg 群とに 1:1 の割合で割り付けする。無作為割り付けは、施設ごとのクラスター割付を行う。施設の割り付けは、運営委員会の統計家とは独立の統計家が施設名にブラインドで割り付ける。その際、共同主任研究者および主任研究者により年間 40 例以上を登録できることが見込まれる施設と、それ以外の施設で層別に割り付ける。

クラスター割付とする理由は、以下の通りである

- 1) 医師がセルトラリンをファーストラインの治療薬としてうつ病を治療する際に、標準投与量の上限まで漸増しようという方針をとる場合と、標準投与量の下限まで漸増しようとする方針をとる場合とでの比較であるので、医師ごとに無作為割り付けすることが論理的である
- 2) 現実問題として、オープントライアルであるので同一の医師の中で上限まで漸増の患者と下限まで漸増の患者が混在すると、医師の投与指針にコンタミネーションが生じる恐れがある
- 3) 同様に、同一施設内で複数の医師がいてそれぞれの方針が異なることは、施設の他のスタッフに無用の混乱をもたらしかねない
- 4) また、現実問題として患者ごとの無作為割り付けを 2 回行うことは試験の実施可能性を制限する可能性がある

施設の割付けの手順は下記で行う。

1. 割付け担当の統計家(割付け責任者)が割付け表の作成し、管理する。
2. 施設の登録が行われた場合、研究事務局から割付け責任者に施設割付け依頼表(登録日、施設 ID、年間 40 例以上有無、割付け結果を記載)を送付する。
3. 割付け責任者は割付け表に基づき、割付け結果を施設割付け依頼表に記載し、事務局に送付する。
4. 研究事務局は割付け責任者に受理の返信を行い、施設割付け結果を各施設に通知する。
5. 施設は割付けされた治療を行う。

6. 割付け通知後、最初の対象者が登録された際に、事務局は施設に対して、施設割付けの確認を行う。

それぞれの連絡は電子メールもしくは FAX で行い、通信記録をそれぞれ書面にて保存する。

ある時点で、施設割付けを間違えていたことが判明した場合、その時点から正しい割付けを実施するよう要請する。

3. 施設の脱落中止

研究プロトコル 10. 3 に従い、施設の患者登録を中止する。下記の基準に抵触した場合、研究班事務局は施設登録の中止通知を施設に書面で連絡し、当該倫理委員会にも報告を行う。

10.3. 臨床試験参加施設の患者登録の中止

下記項目のいずれかに該当する場合、実施医療機関は脱落と判定し、以後患者のリクルートを中止する。ただし、すでに登録した患者の評価は継続する。

- ① 実施医療機関の長から中止の申し出があった場合
- ② 6ヶ月に1例も登録できない場合
- ③ その他、運営委員会が不相当と判断した場合

いったん登録中止した施設も、また条件を満たす場合は復活しうるものとする

附則

この手順書は、平成 22 年 10 月 1 日から適用する。

**大変お手数ですが、以下ご記入の上、
京大 SUN[Ⓢ]D 事務局まで FAX: 075-753-4452 お願いします**

SUN[Ⓢ]D 参加施設登録票

施設名 _____

以下の参加要件を満たします。

1) 精神科または心療内科を標榜している	はい ・ いいえ
2) 試験責任医師および試験分担医師の全員が研究プロトコルを理解した上で（例えば、ファーストラインは50mg 群または100mg 群にクラスタリオンを割り付けられることを理解し）協力を表明している	はい ・ いいえ

ジェイゾロフトを投与する際、副作用が見られない限りできるだけ 100 mg/日まで増やして行くという方針の先生と、最初はまず 50 mg/日くらいまでとして様子を見る（無理して 100 mg/日までは上げない）という先生がいらっしゃるようです。先生方はいかがでしょうか。現在お持ちの方針を教えてください。

医師名 _____	50 ミリ ・ どちらとも言えない ・ 100 ミリ
医師名 _____	50 ミリ ・ どちらとも言えない ・ 100 ミリ
医師名 _____	50 ミリ ・ どちらとも言えない ・ 100 ミリ
医師名 _____	50 ミリ ・ どちらとも言えない ・ 100 ミリ
医師名 _____	50 ミリ ・ どちらとも言えない ・ 100 ミリ

貴施設での臨床研究審査委員会 (IRB) の有無	あり ・ なし
ありの場合施設の IRB での審査	承認 ・ 未承認
なしの場合地域センターの IRB での審査	承認 ・ 未承認

下記要件を満たすため CRC の派遣を希望します。

1) 地域センターの CRC が訪問可能(片道約 1 時間以内)	はい ・ いいえ
2) 大うつ病の初診患者が年間 100 人以上見込まれる	はい ・ いいえ
3) CRC が同意説明、あるいは、電話による中央評価に使用できる場所がある	はい ・ いいえ

SUN・D 施設割付け結果記録および確認用紙
(研究事務局←→アルトマーク)

割付け依頼者	
施設ID	
登録年月日	/ /
年間40例以上登録 (中央センターから地域センター責任者に電話で確認)	はい ・ いいえ

割付け責任者	アルトマーク
割付け年月日	/ /
施設割付け結果	50mg ・ 100mg

その施設の最初の患者は割付けられたとおりの処方になっているか	問題なし ・ 問題あり
確認者	
確認日	/ /

SUN☺D 参加施設割り付け結果通知票

施設名 _____ FAX _____

責任医師名 _____

地域センター名 _____ FAX _____

責任医師名 _____

貴施設は Step I のジェイゾロフト目標処方量について

50 mg/日

100 mg/日

に割り付けられましたので、御報告申し上げます。

初期投与量 50 mg/日を目指す施設では、ジェイゾロフト投与開始から 3 週間目までに、重要な副作用がない限り、以下のスケジュールで 50 mg/日に到達するようにしてください。

第 0 週（投与開始日） 25 mg/日

第 1 週 50 mg/日

第 2 週 50 mg/日

第 3 週では、PHG 得点に応じて Step II の治療にランダムイズされます。

なお、その後第 9 週以降はジェイゾロフトの投与量は、原則、50 mg/日以下の範囲で調整してください。

初期投与量 100 mg/日を目指す施設では、ジェイゾロフト投与開始から 3 週間目までに、重要な副作用がない限り、以下のスケジュールで 100 mg/日に到達するようにしてください。

第 0 週 50 ミリ群であるか、100 ミリ群であるかに応じて、いずれかを消去した上で、FAX してください。

第 1 週
第 2 週
第 3 週
第 4 週
第 5 週
第 6 週
第 7 週
第 8 週
第 9 週
第 10 週
第 11 週
第 12 週
第 13 週
第 14 週
第 15 週
第 16 週
第 17 週
第 18 週
第 19 週
第 20 週
第 21 週
第 22 週
第 23 週
第 24 週
第 25 週
第 26 週
第 27 週
第 28 週
第 29 週
第 30 週
第 31 週
第 32 週
第 33 週
第 34 週
第 35 週
第 36 週
第 37 週
第 38 週
第 39 週
第 40 週
第 41 週
第 42 週
第 43 週
第 44 週
第 45 週
第 46 週
第 47 週
第 48 週
第 49 週
第 50 週
第 51 週
第 52 週

研究事務局： 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 健康増進・行動学分野
(研究代表者) 古川壽亮

Tel: 075-753-9491 Fax: 075-753-4641
Email: furukawa@kuhp.kyoto-u.ac.jp
(研究事務局秘書) 東枝多恵子
Tel: 075-753-4451 Fax: 075-753-4452
Email: masako.mysn@gmail.com

施設事務	医師	サ-イ-CRC	中央CRC	注
<p>毎日</p> <p>すべての初診時 25-75 歳の初診患者について、「初診患者スクリーニング名簿」に事務担当で記入することになっているところ（例えば、初診日、カルテ番号、名前）があれば、記入しておいてください</p>	<p>クリニックによっては医師の方で初診日、カルテ番号、名前を「初診患者スクリーニング名簿」に記入してください</p> <p>①単極性の非精神病性の大うつ病エピソードで、②初診に先立つ1ヶ月間未治療と思われた人はすべて「初診患者スクリーニング名簿」に○をつけてください</p> <p>PRIME-MD を問診で実施して DSM-IV 診断を確認してください</p> <p>臨床判断として、ジェイゾロフト 25mg で治療開始するのが適切であると判断されたら、ジェイゾロフト(25mg)1錠/夕食後または寝前で開始してください。ジェイゾロフト 25mg を少なくとも3日飲んだ上で次または次の次のCRC 来院日に来院できるよう処方する。従って、処方日数は3~16日になる。</p> <p>第0週から予め「現在当院では抗うつ剤をどのような量と組み合わせて増やしてゆくともつとも効果が早く出てもつとも副作用が少ないかを調査しているのですが、〇〇さんがこのお薬で大きな副作用がないようでしたら次回もう少し詳しく説明させていただきませぬ」と予告しておくこと良い</p> <p>処方の際に「ジェイゾロフトの飲み方説明用紙」を援用してください</p> <p>BDI2 記入を指示してください</p>			
<p>BDI2 を施行してください（たとえば、診察中に記入してもらっても良いですし、診察終了後に記入してもらっても大丈夫です。BDI2 は除陰診療できます）</p> <p>BDI2 を受け取った事務またはナースの方は、記入漏れがないかをチェックしてください</p>				
<p>「初診患者スクリーニング名簿」の残りの情報（初診日、カルテ番号など）を追加してください</p>	<p>候補の患者については、CRC がいる予定の次回来院予定日を「初診患者スクリーニング名簿」に記入しておいてください</p>			